

Paris 1972

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

ANNEE 1972

N°

20

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Doctorat d'Etat)

par

Alexandre Salvador ASSOR

né le 17 Avril 1945 à MELILLA (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OESTROGENES ALIMENTAIRES
A PROPOS D'UN CAS DE METRORRAGIE
D'ORIGINE ALIMENTAIRE

-:-:-

Président : Monsieur GILBERT-DREYFUS, Professeur

ANNEE 1972

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Doctorat d'Etat)

par

Alexandre Salvador ASSOR

né le 17 Avril 1945 à MELILLA (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le

-:-:-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OESTROGENES ALIMENTAIRES
A PROPOS D'UN CAS DE METRORRAGIE
D'ORIGINE ALIMENTAIRE

-:-:-:-

Président : Monsieur GILBERT-DREYFUS, Professeur



A mes Parents

A mon Frère

A ma Belle-soeur, à sa famille

A ma Nièce

A ma Famille

A tous mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur GILBERT - DREYFUS

Professeur de Clinique Endocrinologique
de la Faculté de Médecine de Paris.

Chef de Service de l'hôpital La Pitié (Paris)

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur A.D. HERSCHBERG

Chef de la Consultation d'Endocrinologie
et de Gynécologie Médicale de l'Hôpital
Saint-Michel (Paris).

Docteur ès-Sciences.

Qui m'a confié ce travail.

A son sens très marqué des relations humaines
Il a su me dispenser un enseignement
remarquable et m'éclairer de ses précieux
conseils au fil des mois passés dans son
service.

Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage
de ma profonde reconnaissance, et l'expression
de mes sincères et respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur M.F. CANU

Gynécologue-Accoucheur.

Attaché de consultation à
l'Hôpital Saint-Michel (Paris)

Qui m'a beaucoup guidé au cours de
mon stage.

Avec toute ma sympathie.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OESTROGENES ALIMENTAIRES
A PROPOS D'UN CAS DE METRORRAGIE
D'ORIGINE ALIMENTAIRE

- I INTRODUCTION.
- II OBSERVATION.
- III LES OESTROGENES DANS LA LEVURE DE BIERE :
 - 1) La levure de bière
 - 2) Le houblon
 - 3) La bière
- IV LES OESTROGENES DANS LA NATURE :
 - 1) Les sols
 - 2) Les plantes
 - 3) Les huiles végétales et les graisses animales
 - 4) Les produits animaux
 - a. les oestrogènes dans le lait
 - b. les oestrogènes dans les oeufs
- V LES OESTROGENES DANS L'ALIMENTATION HUMAINE HABITUELLE :
 - A) Les sources directes
 - B) Les sources indirectes
 - I- Le rôle des fourrages
 - II- Le problème des animaux castrés par les oestrogènes
 - a. la viande de volaille traitée
 - b. la viande de porc traitée
 - c. la viande de boeuf traitée
- VI NATURE DES OESTROGENES ABSORBES.
- VII METABOLISME DES OESTROGENES VEGETAUX.
- VIII LES CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES POSSIBLES DE L'ABSORPTION DES OESTROGENES ALIMENTAIRES.
- IX RESUME et CONCLUSION.

INTRODUCTION

L'alimentation actuelle de l'homme apporte un certain nombre de facteurs pouvant influencer les fonctions endocriniennes. Il est maintenant bien établi qu'une nourriture monomorphe avec excès de certains aliments pouvait inhiber l'activité thyroïdienne (choux, brassicacées, etc... riches en radicaux SH.), en perturbant l'hormonosynthèse.

Mais l'alimentation habituelle apporte également des hormones animales ou végétales, dont l'action ne laisse pas indifférent notre système endocrinien ou ses effecteurs, en cas d'absorption prolongée de certains produits. En particulier, la multiplication des sources alimentaires de substances à action oestrogène provoque parfois des phénomènes d'intoxication hormonale.

Bien entendu, dans une alimentation variée et plus ou moins équilibrée, les effets hormonaux restent au stade infra-clinique.

Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on voit des syndromes hyper-oestrogéniques d'origine alimentaire et cela dans des circonstances très particulières, et chez des sujets dont la sensibilité hormonale est augmentée, comme c'est le cas des femmes après la ménopause (Herschberg, 23).

A propos d'une observation privilégiée, que nous avons pu recueillir dans le service d'Endocrinologie et de Gynécologie Médicale de l'Hôpital Saint-Michel, nous avons voulu faire une revue générale des sources et des effets des oestrogènes alimentaires.

Les recherches sur la teneur en corps oestrogéniques des aliments et en particulier des aliments d'origine végétale, sont déjà assez anciennes puisque les premières publications datent de 1925-1926 (15, 16, 33, 34, 46, 52) ; mais c'est entre 1950 et 1960 qu'ont été publiées les principales données, basées sur des dosages plus spécifiques et sur la détermination chimique des substances actives (Bartlett 1948, Bennetts 1946, Biggers 1954, Koch et Heim 1952, Pieterse 1956, Pope 1954, Story 1954, Vague 1957).

OBSERVATION

Madame Suzanne G. C. âgée de 56 ans vient consulter en Octobre 1970 car, depuis un mois, elle présente :

- des métrorragies peu importantes, mais presque quotidiennes,
- des épistaxis à répétition.

Mme G. C. a été ménopausée à l'âge de 46 ans, sans aucun trouble, et n'a jamais subi de traitement hormonal, ni pendant ni après la période climatérique.

Elle a eu huit grossesses normales et il n'existe aucun antécédent pathologique à signaler.

Il s'agit d'une femme en très bon état général et l'examen clinique est totalement négatif ; la numération globulaire, la vitesse de sédimentation et la crase sanguine sont parfaitement normales. La recherche d'une éventuelle fragilité capillaire demeure négative.

Au toucher vaginal : on trouve un petit utérus involué, mobile, indolore ; les annexes ne sont pas perceptibles.

Le col est d'aspect normal tant à l'examen direct qu'à la colposcopie, mais le test de Schiller est très positif et les culs de sac se colorent fortement à l'iode.

Les frottis de dépistage sont classe I et le frottis hormonal montre une éosinophilie à 25 % et un index caryopycnotique à 45 %.

L'Hystérographie montre une cavité réduite, sans anomalies, mais il existe un aspect hyperplasié de la muqueuse endométriale.

La biopsie de l'endomètre n'a pu être pratiquée en raison du refus obstiné de la malade.

Dosages hormonaux : Folliculine urinaire : 6 mcg
 Prénandiol : 0 mg.
 FSH : entre 25 et 50 u.i.

Nous nous trouvions donc devant une métrorragie fonctionnelle avec une nette imprégnation oestrogénique.

Vu le faible taux des oestrogènes urinaires, une source endogène paraissait exclue, chez cette femme indiscutablement ménopausée depuis 10 ans. Une tumeur ovarienne ou surrénalienne aurait fourni de bien plus grandes quantités de phénolstéroïdes que 6 mcg. L'origine de l'oestrogénisation ne devait donc provenir que de l'extérieur ; or, aucun traitement hormonal général ou local n'avait été appliqué chez cette malade.

Nous avons alors pensé à une source alimentaire : l'enquête diététique pratiquée avec beaucoup de soins n'a révélé la consommation d'aucun aliment riche en oestrogènes et, en tous cas, pas d'excès d'huile d'olive (Vague et coll.), de lait ou de "poulet aux hormones".

C'est presque par hasard que Mme G.C. nous a annoncé qu'elle absorbait, depuis plusieurs années, quotidiennement, 10 comprimés de Levure de Bière, fabriqués par une grande entreprise qui se dit "diététique". La suppression radicale de ces comprimés, en dehors de toute autre thérapeutique locale ou générale, fit cesser en quelques jours toute hémorragie utérine (et accessoirement aussi les épistaxis).

Revue de mois en mois, l'état de la malade reste parfaitement normal ; progressivement la réaction de Schiller se négativait, les frottis redevenaient atrophiques et les dosages hormonaux ont montré en Février 1971 un taux d'oestrogènes à 4 mcg.

La dernière consultation (Avril 1971) a révélé un status post-ménopausique normal, sans aucune perte.

Discussion.

Dans une récente revue générale portant sur près de 400 cas d'hémorragies post-ménopausiques, RONCHY et Coll. (44) montrent que l'étiologie en est dominée par les lésions organiques, soit bénignes soit malignes.

Dans près de 10 % des cas de leur série (40 cas), on pouvait incriminer les thérapies hormonales (oestrogènes ou androgènes) ; aucune de leurs malades n'eut d'hémorragie d'origine alimentaire ; c'est dire que cette étiologie des métrorragies post-ménopausiques est exceptionnelle.

°
, °

Il existe deux sortes de levure de bière : celles préparées spécialement par des industries pharmaceutiques et destinées à l'usage thérapeutique, et celles qui sont récupérées dans les brasseries, résidus de la fabrication de la bière.

Ces dernières, ayant été en contact prolongé avec le houblon, peuvent se charger d'une certaine quantité d'oestrogènes : l'on sait en effet que le houblon contient une notable proportion de substance à activité oestrogénique qui ne sont pas identifiables à l'oestrone ou à l'oestradiol.

Nous reviendrons dans un chapitre ultérieur sur la nature chimique exacte de ces corps.

°
° °

Nous avons voulu vérifier expérimentalement l'action oestrogénique des comprimés de levure de bière consommés par notre malade. 15 rates castrées ont reçu quotidiennement, pendant un mois, par voie buccale, un comprimé de la préparation ; après ce délai, 6 animaux

présentaient un début d'oestrus, équivalent à environ 1 u.i. d'oestrone.

Les 9 autres rates n'ont montré aucun effet oestrogénique, mais il est possible que la poursuite de l'expérience (toujours en cours) donne également des résultats positifs, suivant la sensibilité individuelle de l'animal.

°
° °

En résumé, devant la négativité de notre exploration clinique, et devant l'évolution très favorable de notre malade, nous pensons que la source des oestrogènes, responsables de ces hémorragies, était représentée par l'absorption très prolongée (plusieurs années) de notables quantités de levure de bière de brasserie, imbibée de traces de substances à action oestrogénique provenant du houblon. Cette faible quantité absolue de "phytohormones" a néanmoins entraîné une progressive hyperplasie endométriale, suffisante pour déclencher des saignements utérins et accessoirement nasaux (car l'on sait que la muqueuse nasale est un récepteur oestrogénique très sensible).

Il faut d'ailleurs se souvenir de la grande réceptivité aux oestrogènes que présentent certaines femmes après la ménopause.

- - - - -

LES OESTROGENES DANS LA LEVURE DE BIÈRE ET LE HOUBLON

-:-:-

I) La levure de bière

Pure, elle ne contient pas de substances oestrogènes, mais peut intervenir dans le métabolisme hormonal, par ses propriétés réductrices : elle transforme par exemple la Delta 4 androsténédione en Testostérone et la déhydroandrostérone en androsténédiol, de même que l'acide désoxycholique en cortisone (en passant par 37 stades différents) (22, 40, 41, 47).

2) Le houblon

par contre, est très riche en substances oestrogènes.

Il est d'observation courante que les femmes employées à la cueillette du houblon présentent, dès le deuxième jour de travail, des métrorragies et gardent un cycle assez longtemps perturbé.

Koch et Heim (26, 27, 28) ont dosé la teneur en oestrogènes (méthode biologique : test d'Allen-Doisy) du houblon et ont constaté qu'elle variait suivant la qualité de celui-ci.

100 grammes de cônes de houblon ont fourni entre 22.600 et 300.000 U.I. de substances oestrogène-like, soit l'équivalent de 2,3 à 30 milligrammes d'oestradiol.

Cette forte activité oestrogénique du houblon place cette plante en tête des sources végétales de phytohormones.

Chez les cueilleuses de houblon, l'absorption de ces substances doit se faire surtout par voie transcutanée (accessoirement par la voie pulmonaire ?)

Empiriquement, depuis fort longtemps, cette propriété

hormonale du houblon a été utilisée en thérapeutique sous forme de "bains de houblon" dans les cas d'insuffisances menstruelles ou de troubles climatériques.

3) La Bière

doit son pouvoir oestrogène au houblon qui entre dans sa fabrication. Sa teneur est beaucoup plus faible :

- la bière de ménage contient entre 10 à 100 U.I. par litre soit environ de 1 à 10 microgrammes d'oestradiol.
- la bière de type PILSEN contient entre 36 et 360 U.I. par litre correspondant à des doses d'oestradiol comprises entre 4 et 36 microgrammes.

Ces taux réduits sont dûs d'une part à la faible quantité de houblon utilisé en brasserie (200 à 250 grammes pour 100 litres de bière) et, d'autre part, au fait qu'une fraction seulement des oestrogènes du houblon passe dans la bière.

Koch et Heim préconisent l'utilisation de la bière comme source d'oestrogènes, dans les cas où de faibles doses d'hormones sont nécessaires, en particulier dans les troubles climatériques.

Parallèlement, l'on connaît les effets toxiques de la bière chez les gros buveurs (19) ; ceux-ci se produisent par deux voies :

- les lésions hépatiques éthyliques, avec pour conséquence des perturbations de la dégradation des oestrogènes et apparition d'hyperoestrogénie tant chez la femme (syndrome hépato-ovarien) que chez l'homme (atrophie testiculaire, gynécomastie, dépilation et impuissance).
- l'action directe des oestrogènes de la bière, avec les mêmes conséquences chez l'homme, et des troubles menstruels chez la femme.

Au total, le houblon apparaît comme la source naturelle d'oestrogènes la plus importante, alors que la bière ne renferme que de faibles quantités, proportionnelles à sa teneur en houblon.

LES OESTROGENES DANS LA NATURE

-:-:-:-

Des substances à action oestrogénique, ayant les mêmes propriétés physiologiques, mais non identifiables aux hormones animales dérivées de l'oestrane (oestriol, oestradiol, oestrone, équilénine, etc..) se trouvent aussi bien dans certains sols, en particulier dans les boues des eaux thermales (35), que dans les plantes. La structure de ces composés étant très différente des hormones des mammifères, leur pouvoir hormonal ne peut être dosé que biologiquement (test d'Allen et Doisy).

Les graisses végétales et animales, les produits animaux, laitages, oeufs, sont encore des sources non négligeables d'oestrogènes.

I. - Les sols.

S. Milcou et N. Feldman (35) signalent l'action hormonale de type oestrogénique des eaux de la station balnéo-climatique roumaine de Sovata, avec, lors des traitements par irrigation vaginale, réduction du cycle utéro-ovarien, de la durée des règles, apparition de phénomènes congestifs de type hyper-folliculinique, et sur les frottis vaginaux, une augmentation constante de l'indice acidophile.

Un litre de cette eau salée après évaporation et traitement spécial donne un extrait titrant 95 unités-souris de substances oestrogènes par le test d'Allen et Doisy, et 0,025 mg de substances type progestérone. L'extrait lipidique du résidu d'évaporation de cette eau a

donné pour 1 kg de sel, une action oestrogène équivalente à 500 unités-souris.

Ainsi l'absorption percutanée des oestrogènes semble importante et capable de déterminer des signes d'imprégnation hormonale par stimulation des divers récepteurs périphériques.

2.- Les plantes.

De nombreuses plantes renferment des substances de type oestrogénique dont l'activité varie avec leur stade de végétation, le mode de préparation de l'extrait et la nature des sols sur lequel elles poussent. Ainsi des auteurs comme Rossiter ont-ils démontré que l'activité oestrogène du trèfle souterrain était inversement proportionnelle à l'apport de phosphore dans le sol. cf. Tableaux I et 2, pages suivantes.

Ces activités ont été mises en évidence biologiquement (Allen et Doisy) mais chimiquement, seules quelques substances sont connues. Les dosages biologiques dans les urines des animaux broutant ces plantes, et chez l'homme ingérant celles qui sont comestibles, sont rares. Ce serait pourtant là, un facteur intéressant pour déterminer les doses réellement actives chez l'homme.

Parmi ces nombreuses plantes figurant sur les tableaux 1 et 2 seul un certain nombre d'entre elles sont retrouvées dans l'alimentation humaine quotidienne. Par ordre d'activité oestrogénique décroissante, notons :

- <i>Elaeis guineenses</i> (palmiste)	20.000 U.S/Kg.
- <i>Allium sativum</i> (ail)	4.000 U.S/Kg.
- <i>Beta vulgaris</i> (betterave)	500 U.S/Kg.
- <i>Brassica campestris</i> (colza)	+
- <i>Coffea arabica</i> (café)	+
- <i>Dactylis glomerata</i> (chiendent)	+ ou -
- <i>Prunus domestica</i> (prune)	+
- <i>Secale cereali</i> (seigle)	+

TABLEAU DE LA TENEUR EN SUBSTANCES OESTROGENES DE
DIVERSES PLANTES (I)

selon R.B.BRADBURY et D.E. WHITE (8)

Plantes	Famille	Plantes examinées	Activité oestrogé- nique rat (R) ou souris (M) unités/kg
<i>Aletris farinosa</i>	Liliacée	Racines	+
<i>Allium sativum</i> (ail)	Liliacée	Bulbe	4.000 M
<i>Alnus</i> sp (aulne)	Betulacée	Châtons(mâle ou femelle)	50 R
<i>Althaea rosea</i> (rose trémière)	Malvacée	Feuille et tige	0,3-3 M
<i>Asclepias tuberosa</i>	Asclepiadacée	Feuille et tige	+ ; 1.000 R selon les auteurs
<i>Avena sativa</i> (avoine)	Graminée	Graines, farine graines germées	entre 50 et 16.000 R.
<i>Beta Vulgaris</i> (betterave)	Chénopodiacee	Graines	500 M
<i>Brassica campestris</i> (colza)	Crucifère	Graines	+
<i>Butea</i>	Légumineuse	Graines	+
<i>Coffea arabica</i> (café)	Rubiacee	Graines	+
<i>Convallaria majalis</i> (muguet)	Liliacée	Pousses	+
<i>Dactylis glomerata</i> (chiendent ou dactyle pelotonné)	Graminée	Feuille, fleur et tige	+
<i>Dactylifère palmae</i> (palmier)	Palmacée	Polleñ	+
<i>Elaeis guineensis</i> (palmiste)	Palmacée	Graines	20.000 M
<i>Eucalyptus</i> sp	Myrtacée	Huile	+
<i>Foeniculum vulgare</i> (fenouil)	Ombellifère	Huile	+
Herbes de pâturage	Graminée		++ printemps + été
<i>Hordeum vulgare</i> (orge)	Graminée	Embryon	+
<i>Lolium perenne</i> (ivraie)	Graminée	Feuille et tige	+
<i>Nuphéar luteum</i> (nénuphar)	Nymphaeée	Ovaire	12-20 M
<i>Oryza sativa</i> (riz)	Graminée	Embryon de graine	+

Suite du TABLEAU DE LA TENEUR EN SUBSTANCES CESTROGENES
DE DIVERSES PLANTES (2)

selon R. B. BRADBURY et D. E. WHITE

Plantes	Famille	Plantes examinées	Activité oestrogé- nique rat (R) ou souris (M) unités/kg
Poa pratensis(paturin)	Graminée		Faible
Prunus domestica (prune)	Rosacée	Chair de fruit	+
Rheum rhaponticum (rhubarbe)	Polygonacée	Feuille	5 M ou +
Ricinus communis (ricin commun)	Euphorbiacée	Tige	+
Saccharomyces (levures)	Ascomycètes	Tige	+ à 250 S
Secale cereale (seigle)	Graminée	Fleur	+
Salix caprea (saule)	Salicacée	Fleur	de 33 M à 200 M
Salvia officinalis (sauge)	Labiée	Feuille	6.000 M
Solanum tuberosum (pomme de terre)	Solanacée	Tubercule	+
Tilia (tilleul)	Tiliacée	Fleur	+
Trifolium pratensa (trèfle rouge)	Légumineuse	Feuille et tige	+
Trifolium subterraneum dwalganup	Légumineuse	Feuille et tige	50 M sec à 1.000 M sec
Trifolium subterraneum Mont Baker	Légumineuse	Feuille Tige	++ +
Triticum savitum (blé)	Graminée	Tige Huile de germe	+ +
Tulipe	Liliacée	Bulbe	500 M
Urtica (ortie)	Urticacée	Fleur	+

- | | |
|--------------------------------------|---|
| - Solanum tuberosum (pomme de terre) | + |
| - Triticum aestivum (blé) | + |

Comme on peut le voir, la proportion de plantes comestibles contenant des oestrogènes n'est pas négligeable. Aussi, dans certaines conditions bien particulières telle une disette, l'utilisation de nourriture inhabituelle peut-elle être à l'origine d'accidents hormonaux ; c'est ce que nous montre le travail de R. Coussens et G. Sierens (13) rapportant le cas de femmes hollandaises ayant présenté des troubles gynécologiques divers à type de ménométrorragies, d'anomalies du cycle, de troubles de la reproduction, etc... à la suite de la consommation de grandes quantités de bulbes de tulipes, au cours des derniers mois de la deuxième guerre mondiale. Il est hors de doute que ces troubles ont été provoqués par les bulbes de tulipes dont la teneur en substances oestrogènes (selon la technique d'Allen et Doisy) est comprise entre 250 et 500 U.S par kilogramme. En effet, comme d'autres liliacées, le bulbe de tulipe contient plusieurs corps chimiques à structure stéroïdique. La quantité de ces hormones varie avec l'âge et l'origine des bulbes. En dehors de cette observation, on ne retrouve pas de cas analogues dans la littérature.

3. - Les huiles végétales et les graisses animales.

Les travaux de J. Vague et Coll. (50) ont montré la présence de substances oestrogènes dans de nombreux corps gras végétaux et animaux ; le dosage de la folliculine a été effectué simultanément par la méthode de Jayle et par le test d'Allen et Doisy.

•• voir tableau suivant.

TABLEAU DES DIVERSES SUBSTANCES VEGETALES ET ANIMALES
AVEC LEUR TENEUR EN MG POUR 100 GR DE CORPS GRAS

(d'après Vague et Coll.)

-:-:-:-

	HUILES VEGETALES	
	Folliculine Kober	Allen-Doisy équivalent d'oestrone
Olive (pression)	15	4
Olive (extraction de grignon)	35	5,2
Olive (purifiée)	5	0,25
Arachide	10	0,25
Lin	3,5	0,20
Soja	10	0,80
Colza	8	1,0
Palme	14	0,9
Coprah	5	0,20
Karite	11	0,70
Sésame	0	0
Maïs du commerce	11	1,50
Bois de chine	39	1,6
Tournesol	18	0,5
Beurre de cacao	3	0,8
Maïs servant à la préparation de la vitamine E	87	6,8

-:-:-:-

TABLEAU DES DIVERSES SUBSTANCES VEGETALES ET ANIMALES
AVEC LEUR TENEUR EN MG POUR 100 GR DE CORPS GRAS

(d'après Vague et Coll.)

-:-:-:-

GRAISSES ANIMALES	Allen et Doisy	
	Folliculine Kober	équivalent d'oestrone
Vache	37	1,0
Porc (lard)	21	0,3
Cheval		2,2
Saindoux	3,5	0,04
Suif d'os	4	0,10
Beurre	28	0,8
Lait de femme		0,13
Colostrum de femme		0,10
Lait de vache		0,07
Spermaceti	14	4,8
Huile de foie de baleine		3,2
Mélange de graisse masculine	5	0,35
Mélange de graisse féminine	6,5	0,40
Graisse abdominale de femme en travail (césarienne)	10	0,52

J. Vague et coll. ont mené une expérience sur 11 femmes ménopausées ou castrées qui ont reçu pendant 10 jours, le matin à jeûn, 100 gr d'huile d'olive : trois autres femmes ont reçu dans les mêmes conditions de l'huile de maïs. Les différents colpogrammes pratiqués au cours de l'expérimentation, ont montré une augmentation nette des cellules kératinisées avec une moyenne de 30 à 40 % de cellules contre 5 % avant toute administration, et une disparition totale de la polynuclease. Le taux de FSH calculé avant et à la fin de l'expérimentation, est devenu normal dans 3 cas avec l'huile d'olive et dans 2 cas avec l'huile de maïs. Les bouffées de chaleur ont été améliorées dans un seul cas par l'huile d'olive ; et totalement supprimées, dans un seul cas également par l'huile de maïs, avec, parallèlement, un retour à la normale des FSH. Les auteurs pensent qu'une dose plus forte d'huile (désagréable à ingérer) maintenue plus longtemps pourrait aboutir à la suppression totale des troubles de la ménopause.

Par ailleurs, les graisses végétales sous forme solide (végétaline, margarine, etc...) contiennent également des quantités dosables de substances oestrogènes.

Ainsi les divers corps gras naturels animaux et végétaux renferment-ils des Oestrogènes en proportion notable pouvant, en fonction de l'alimentation, interférer sur l'équilibre hormonal de l'homme. Mais ces chiffres s'expliquent selon les auteurs, par l'incorporation de grandes quantités d'huile de maïs américaine (très riche en oestrogènes et habituellement réservée aux bestiaux) aux huiles de consommation testées dans l'expérience. Il n'en reste pas moins qu'une alimentation grasse et abondante apporte suffisamment d'oestrogènes pour les besoins de la femme en période génitale selon les chiffres donnés. Selon les mêmes auteurs, l'absorption au cours d'une journée d'1/4 de poulet et de 200 gr de rôti de porc, tous deux castrés aux oestrogènes, apporte avec les graisses inévitables, environ 2 mg d'équivalent d'oestrone, chiffre important surtout chez l'homme. Il s'agit donc d'un problème sur lequel les nutritionnistes doivent se pencher sérieusement, d'autant que la castration chimique s'étend malgré son interdiction légale.

4. - Les produits animaux.

A côté des produits énumérés, on retrouve également des corps oestrogéniques dans le foie (Perrault) et le sang (qui par définition renferme toutes les hormones sous leur forme active). Le boudin fait de sang et de lard contient de fortes quantités d'oestrogènes comparativement aux oeufs, aux crustacés, aux rognons, aux coquillages et aux escargots qui renferment des doses moindres.

a) Les oestrogènes dans le lait :

Le lait renferme des quantités variables d'oestrogènes, dépendant de l'état physiologique de l'animal donneur, de la qualité des fourrages et de la nature des sols de pâture. Turner (50) a comparé la teneur en oestrogènes du lait de vaches gravides et non gravides à celle du lait de vaches nourries avec une alimentation comportant des oestrogènes de synthèse. Le test employé pour ces dosages a été la variation de poids de l'utérus de souris ovariectomisées, nourries avec des extraits de ces différents laits. Le poids de base des différents utérus varie entre 8 et 12 mg. Alimentées avec du lait du commerce, ces souris ont présenté une augmentation de poids de l'utérus de 17 mg environ traduisant ainsi la présence d'oestrogènes dans ce lait. Le lait de vaches non gravides ne contient que des doses infimes d'oestrogènes, alors que celui des vaches gravides en renferme de fortes quantités. Par contre le lait de vaches non gravides, nourries avec 10 mg de diethylstilboestrol, ne contient que de très faibles quantités d'oestrogènes.

Lawson (29) signale que les quantités d'oestrogènes présentes dans le lait de vaches ayant reçu un implant de 0,4 à 10 gr d'hexestrol, sont trop faibles pour avoir un test d'Allen et Doisy positif.

Avec des implants plus importants, Bonnadona (6) signale des manifestations vaginales d'oestrus chez des rates impubères ou adultes, alimentées avec du lait de vaches traitées par 2 à 4 injections de 15 mg d'oestrogènes de synthèse (37, 38, 6). Ainsi, mis à part le

lait de vaches gravides, il semble que celui provenant d'autres sources ne contienne que des traces d'oestrogènes. Selon Perrault (37,38) un adulte consommant 250 à 500 cc de lait par jour ingère une quantité d'oestrogènes égale à l'activité de 1.000 gammas d'oestrone, chiffre nettement supérieur chez l'enfant dont la nourriture lactée est prédominante.

La consommation quotidienne de lait ne semble pas capable de provoquer d'effets hormonaux indésirables, du moins chez l'adulte, d'autant que le lait du commerce est un mélange de plusieurs laits provenant en grande partie d'animaux indemnes de toute thérapeutique hormonale. Par contre, chez l'enfant il est possible d'observer des troubles endocriniens en raison de sa très grande sensibilité aux hormones.

Les produits laitiers comme le beurre renferment une quantité d'oestrogènes égale à l'activité de 0,160 milligrammes à 0,400 milligrammes d'oestrone pour une consommation quotidienne moyenne de 20 à 50 grammes (Perrault).

Le lait de vache ou de brebis paissant sur certains pâturages (trèfles...) est plus abondant et plus riche en substances oestrogéniques, fait parfois exploité par les éleveurs.

b) Les oestrogènes dans les oeufs :

La présence d'oestrogènes dans les oeufs est connue et, à ce propos, il est intéressant de rapporter l'observation de Julien Marie, G. Sée Bricaire et Guédeney, (25). Il s'agit de la survenue d'un syndrome hyperoestrogénique au sein d'une même famille consommant de fortes quantités d'oeufs provenant d'un même élevage. La fillette âgée de 4 ans présente des signes de puberté précoce transitoire avec développement mammaire important, pertes sanguines génitales à deux reprises à un mois d'intervalle, pigmentation brunâtre des aréoles du cou, de l'ombilic, de la ligne blanche, mais absence de pilosité axillo pubienne. En même temps survenue chez la mère de 32 ans d'une hyperplasie

mammaire avec pigmentation accentuée des aréoles, et des métrorragies durables sans cause locale ni générale, ayant justifié un curetage explorateur. A la même époque le père âgé de 39 ans, a présenté une gynécomastie bilatérale, avec aréole large et pigmentée. Les dosages de folliculine et de phénolstéroïdes urinaires montrent une nette augmentation des chiffres chez les trois membres de la famille.

	<u>FOLLICULINE</u>	<u>PHENOLSTEROIDES</u>
Fillette	11 gamma	14 gamma
Mère	26 gamma	46 gamma
Père	15 gamma	28 gamma

Ces dosages viennent confirmer l'hyperoestrogénie familiale clinique. Après une enquête soigneuse ayant éliminé toute prise de médicaments endocriniennes ou d'autres produits pouvant expliquer ce tableau, il est apparu que l'importante ingestion d'oeufs (2 à 3 par jour en moyenne et par personne), provenant d'un même élevage ne recevant aucun produit oestrogénique dans leur alimentation, pouvait être tenue pour responsable des troubles constatés. En effet, l'analyse chimique des oeufs a montré une très forte quantité de phénolstéroïdes, trois fois plus importante que celle trouvée dans les oeufs d'un autres élevage.

L'arrêt de la consommation d'oeufs a entraîné une disparition progressive des troubles chez les trois personnes de cette famille. Ainsi un aliment de consommation aussi courante que les oeufs peut être une source non négligeable d'oestrogènes et la cause de perturbations hormonales évidentes. Toutefois l'hypothèse d'un apport oestrogénique dans l'alimentation des poules de cet élevage n'est pas totalement exclue.

LES OESTROGENES DANS L'ALIMENTATION HUMAINE HABITUELLE

-:-:-:-:-

A) Les sources directes :

Nous avons déjà vu dans les chapitres précédents que nombre de végétaux de consommation courante apportaient une part non négligeable d'oestrogènes.

Les travaux de Vague et collaborateurs (51) ont montré que la consommation de graisses végétales (les différentes huiles) ou animales (beurre, porc, saindoux, ...) suffisait parfois à compenser complètement une carence oestrogénique telle qu'on peut l'observer au cours de la ménopause.

Le lait, les fourrages, les oeufs, et le beurre peuvent aussi être une source d'oestrogènes.

C'est dire les dangers d'une alimentation uniforme qui ne comporterait que ces produits.

B) Les sources indirectes :

c'est-à-dire la consommation de viandes ou de produits animaux provenant :

- . soit d'animaux nourris de végétaux contenant des oestrogènes,
- . soit d'animaux "traités" par les oestrogènes en vue d'un meilleur rendement de l'élevage.

1. - Le rôle des fourrages.

Ce rôle a été démontré par de nombreux travaux vétérinaires et les troubles à type d'hyperoestrogénie constatés chez les animaux sont très bien connus actuellement, bien que des dosages précis

manquent. Les vétérinaires ont constaté que les moutons broutant dans les prairies de trèfle souterrain (2, 4) présentaient des signes d'intoxication oestrogénique avec développement d'une hyperplasie glandulokystique de l'endomètre et apparition d'une stérilité. Les mâles ne présentaient aucune modification de leurs fonctions testiculaires, mais les mâles castrés ont vu leurs glandes mammaires s'hypertrophier avec apparition de lactation, tous signes traduisant une imprégnation oestrogénique en rapport avec l'ingestion de trèfle.

Le trèfle souterrain australien renferme en effet un oestrogène naturel, la Génistéïne (22) qui est considéré comme un Prooestrogène. Son activité oestrogénique propre est faible ; mais ce corps est métabolisé en un oestrogène très actif. Les dosages pratiqués sur le trèfle souterrain ont permis d'isoler environ 2 mg. de Génistéïne pour 100 gr. de trèfle frais.

L'administration à des souris femelles castrées d'un extrait d'alfa a déterminé une augmentation nette du poids de l'utérus (on estime cette puissance oestrogénique à 35,1 gamma de stilboestrol par 500 gr. de matériel sec utilisé). Cette activité de l'alfa comme celle d'autres fourrages est accrue après la mise en silo, et il semble que la fermentation apparue lors du stockage détermine la formation d'une nouvelle substance ayant une activité oestrogénique supérieure au produit de départ. Les dosages effectués sur certains fourrages de prairie ont révélé des quantités d'oestrogènes variant de 1000 à 10.000 U.I. par Kg. d'herbe. Parmi ces fourrages, la luzerne apparaît comme la substance la plus riche en oestrogènes (42, 43). Son activité hormonale de 1 à 8,6 gamma par kg. de luzerne varie selon le degré de maturité, la saison, la partie examinée (les feuilles sont plus riches que les tiges et les fleurs) et selon l'espèce.

Les extraits préparés à partir des plantes fourragères ne sont pas détruits par la digestion et peuvent être stockés par l'animal dans les tissus, notamment dans les graisses, et excrétés dans le lait.

L'activité oestrogénique de ces différentes plantes varie avec le mode de conservation (la mise en silo et la mélasse utilisée comme adjuvant de conservation augmentent le pouvoir oestrogénique), le stade de végétation, la nature du sol et le mode de préparation des fourrages.

Ferrando et Coll. (18) ont bien démontré l'influence des sols (sols plus ou moins riches en fumiers de ferme et en éléments minéraux) sur la teneur en corps oestrogéniques des carottes et du blé. Si l'on estime qu'un bovin peut consommer 70 à 80 kg. d'herbe sur un bon pâturage (l'herbe de printemps contient de 1000 à 10.000 U.S. par kg. de substances oestrogéniques), on atteint une dose d'oestrogènes équivalent à 680.000 à 777.000 Unités d'Oestrone.

2. - Le problème des animaux castrés par les oestrogènes.

La réglementation française agricole interdit l'emploi des oestrogènes dans l'élevage (décret de 1965) sauf dans un but thérapeutique. Cette règle n'est cependant pas toujours appliquée et actuellement encore un chevillard reconnaît d'un coup d'oeil un bovin "traité" aux oestrogènes d'un autre animal. L'aspect de la croupe serait particulièrement révélateur dans ce domaine.

L'avantage économique de ces pratiques est considérable (14, 30) :

- augmentation du rendement laitier,
- castration hormonale des mâles pour augmenter leur croissance et leur poids,
- amélioration de la qualité des viandes et meilleure conformation des bêtes.

La question cependant est de savoir si l'administration d'oestrogènes de synthèse ou naturels aux animaux de boucherie représente un réel danger pour le consommateur (14, 30).

Le problème est très controversé et, mis à part quelques cas précis (gynécomastie des cuisiniers chinois consommant le cou des

poulets, point d'implantation du pellet de diethylstilboestrol), il ne semble pas que la population générale souffre de ces pratiques. Les oestrogènes de synthèse les plus couramment utilisés sont l'éthinyl oestradiol, l'hexoestrol et le diethylstilboestrol.

Ils sont administrés soit par voie sous-cutanée en implantation à des doses moyennes de l'ordre de 12 milligrammes de stilboestrol chez les agneaux, soit par voie orale, mieux tolérée, à la dose quotidienne de 1,8 milligrammes mélangée à l'alimentation ; la voie intramusculaire est également possible. Lors du chaponnage chimique, on utilise des implants de 15 à 30 milligrammes de stilboestrol placés dans la région du cou, aussi près que possible de la crête du poulet, endroit permettant d'éviter l'absorption éventuelle du pellet restant, car la tête est souvent coupée à l'abattage.

TABLEAU COMPARATIF DES OESTROGENES DE SYNTHESE
ET DES DOSES NECESSAIRES POUR AVOIR UN TEST
D'ALLEN ET DOISY POSITIF
(selon COLOMBEL)

<u>OESTROGENES</u>	<u>voie</u> <u>d'introduction</u>	<u>Dose en</u> <u>gamma</u>
Diethylstilboestrol	s/c	0,32
	per os	2,02
Dimethylether du diethylstilboestrol	s/c	13,4
	per os	5,7
Diacétate de dienoestrol	c/c	2,11
	per os	6,73
Dimethylether d'hexoestrol	s/c	21,4
Dimethylether de dienoestrol	s/c	27,3
	per os	20,5

a/ Les résidus oestrogéniques dans la viande de volaille traitée

Bird et Coll. (5), après avoir nourri des poulets pendant 7 jours avec une ration alimentaire quotidienne incluant 13,2 mg. de dimethylhexoestrol pour 100 gr. d'animal, ont étudié la teneur en oestrogènes de différents tissus par des méthodes biologiques. Les résultats sont donnés en microgrammes de dimethylhexoestrol :

- 100 gr. de muscle contiennent de 43 à 125 gamma
- 100 gr. de gésier " " 190 à 440 gamma
- 100 gr. de foie " " 250 à 770 gamma
- 100 gr. de peau " " 260 à 2460 gamma
- 100 gr. de tissu adipeux " " 5000 gamma

C'est donc le tissu adipeux qui stocke les plus fortes doses d'oestrogènes de synthèse, ce qui nous rapproche des constatations faites sur l'obésité humaine, où le tissu adipeux renferme des doses non négligeables d'oestrogènes.

Ces corps de synthèse, plus stables que les oestrogènes naturels, s'accumulent donc électivement dans le foie et le tissu adipeux (comme les oestrogènes endogènes), alors que le tissu musculaire, élément principal de la consommation alimentaire, en contient peu. Ces mêmes auteurs (selon Perrault, 39) ont obtenu, chez des femmes ménopausées depuis 8 à 15 ans, une action oestrogénique sur les frottis vaginaux, par l'administration quotidienne, pendant 6 jours, de 180 gr. de foie ou de 43 gr. de graisse provenant de poulets supplémentés en oestrogènes ; ce qui correspond à une prise de 2 mg. environ d'oestrogène par jour. Mais cette expérience s'écarte trop des conditions d'une alimentation équilibrée. Les doses liminaires d'oestrogènes actives en thérapeutique sont d'environ 0,3 mg. de Distilbène chez une femme ménopausée, alors que chez l'homme, la dose nécessaire pour provoquer une gynécomastie est de 180 mg. d'oestrogènes (39).

Selon Colombel (12), chaque kg de muscle et chaque gramme de foie provenant de coquelets traités (pellets de 15 à 20 mg de stilboestrol), apportent respectivement 1 gamma et 5 à 6 gamma de substance hormonale active. Pour une consommation courante d'environ 300 gr. de poulet, et en raison des quantités inférieures retrouvées dans le muscle, on peut admettre qu'au maximum, 0,4 à 0,5 mg d'oestrogènes sont absorbés quotidiennement.

b/ Les résidus oestrogéniques dans la viande de porcs traités.

Utilisés pour accroître l'engraissement des porcs, les oestrogènes de synthèse, tel le diacétate de dienoestrol, sont ici employés par voie orale ou injectable avec une activité sensiblement identique.

P. Szumowski et H. Le Bars (49) ont étudié l'activité oestrogénique de divers tissus provenant de porcs traités par 500 à 750 mg. de diacétate de dienoestrol. De fortes concentrations de produits sont retrouvées dans les différents tissus :

- rein : 4 à 5 mg./kg.
- foie : 0,8 à 1 mg./kg.
- muscles : 0,2 à 0,8 mg./kg.

mais le lard est le plus riche de tous avec 4 à 9 mg./kg., ce qui présente un risque non négligeable pour l'homme lors de consommation importante de ce produit.

Il semble donc que l'innocuité de tels procédés reste à prouver et il serait souhaitable d'administrer des doses aussi faibles que possible et de raccourcir les périodes d'engraissement pour réduire au maximum l'imprégnation oestrogénique des divers tissus consommés par l'homme.

c/ Les résidus oestrogéniques dans la viande de boeufs traités.

Selon les divers auteurs, il semble que les résidus oestrogéniques soient nuls ou extrêmement faibles dans la viande de bovins traités par les oestrogènes de synthèse ; les tests biologiques utilisés pour les détecter (variation du poids de l'utérus de la souris femelle ovariectomisée), sont sensibles à 0,2 gamma de distilbène pour 100 gr. de viande.

La diffusion des oestrogènes de synthèse, et donc les quantités retrouvées dans les tissus, varient selon l'espèce animale, le produit utilisé et le temps écoulé entre l'administration de ce dernier et l'abattage de l'animal ; de ce fait une étude détaillée de ces divers paramètres permettrait, peut-être, l'emploi de doses minimales de produits tout en préservant la santé des consommateurs et l'intérêt économique.

Pour Le Bars et Simonnet (30, 31), il n'existe aucune garantie concernant l'absence d'effets nocifs pour le consommateur lors d'une généralisation des traitements hormonaux. En effet, pareille situation peut entraîner un accroissement sensible des quantités d'oestrogènes ingérés, proches du seuil de nocivité.

Un fait cependant est certain : si la consommation de viande (=muscles) des animaux traités est pratiquement inoffensive, il n'est pas de même pour les graisses (= lard, saindoux) ou les abats (=boudin et foie surtout), qui renferment d'importantes quantités de résidus oestrogéniques.

NATURE DES OESTROGENES ABSORBES

-:-:-:-:-

I. Dans le règne végétal.

Les études chimiques ont permis de rattacher les substances actives à divers groupes dont les principaux sont : les Isoflavones, les Coumarines, les Stérols et les Terpénoïdes (11, 17).

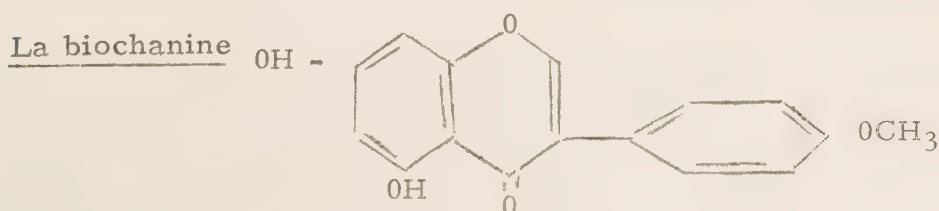
- Dans le groupe des Isoflavones, on trouve la Génistéïne (ou 5-7-4' Trihydroxy-isoflavone), extraite du trèfle souterrain, du trèfle violet et du soja ; elle se présente soit sous forme libre, soit sous forme de glucosides ; la génistine ou génistoside, sophoricoside, sophorabioside.



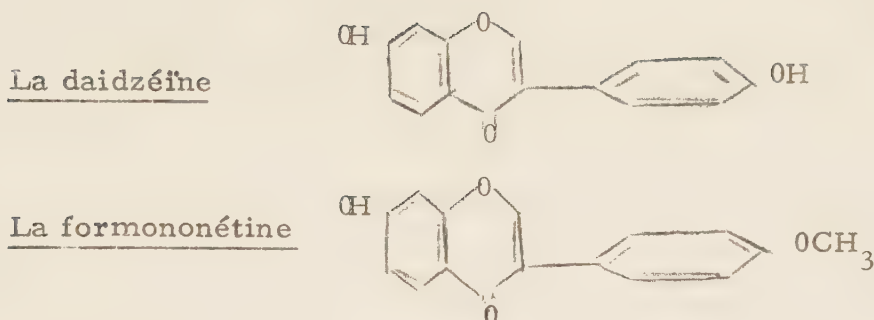
Le glucoside de la Génistéïne, la Génistine (5-4' dihydroxy 7 glucosido-isoflavone) est également présent dans la farine de soja, à une concentration de 0,1 %.

D'après des auteurs américains (11), l'activité oestrogénique de ces substances correspond biologiquement à 0,02 ou 0,04 gamma de DIETHYLSTILBOESTROL pour 2,5 à 5 mg de génistéïne, soit un rapport de 1/50.000 ; l'action de la génistine semble inférieure.

D'autres dérivés de l'isoflavone présents dans les plantes ont été testés quant à leur activité oestrogénique, ce sont :



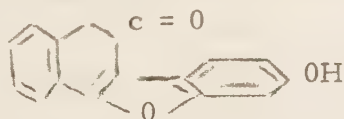




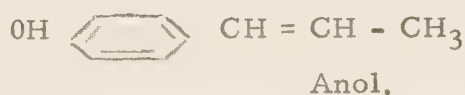
La génistéine et la biochanine ont pratiquement la même activité. La daidzéine apparaît comme la substance la plus active, mais elle ne semble pas exister à l'état naturel ; la formononétine reste la moins active, probablement à cause de la présence d'un seul groupement OH (l'activité oestrogénique étant en rapport avec le nombre et la disposition des groupements OH).

Il est certain que l'activité de ces isoflavones est très inférieure à celle du DES, mais, compte-tenu de la quantité considérable d'aliments qui en contiennent, il est permis de penser qu'une proportion non négligeable d'oestrogènes est absorbée par les animaux. Ceci ne va pas sans influencer les fonctions physiologiques des animaux et sans entraîner des répercussions sur l'équilibre endocrinien de l'homme.

- Dans le groupe des Coumarines, on a isolé le Coumestrol à partir des trèfles et de la luzerne.



Son action oestrogénique s'expliquerait par son analogie structurale avec le stilbène, tous deux dérivant de l'anol ou de son méthyl ether, l'anethol.



Les deux autres groupes semblent moins importants.

En plus de ces quatre groupes, rappelons les acides alpha et bêta lupulinique contenus dans le houblon dont la formule chimique est très différente.



II. Dans l'alimentation d'origine animale.

Il s'agit là essentiellement des oestrogènes de synthèse utilisés pour accroître l'engraissement des animaux et accélérer leur croissance. Parmi les divers produits employés, nous retrouvons :

- Le Diethylstilboestrol
- L'Hexoestrol
- Le Dienoestrol
- L'Ethinyl oestradiol

dont l'action physiologique est parfaitement connue et qui sont très couramment utilisés en clinique humaine.



METABOLISME DES OESTROGENES VEGETAUX ET ANIMAUX

-:-:-:-:-

L'on sait très peu de choses sur le devenir des hormones végétales dans l'organisme animal après leur absorption digestive.

La Génistéïne est transformée dans l'organisme en un métabolite renfermant toute ou presque toute l'activité oestrogénique, alors que sa propre activité est très faible, se comportant comme un Prooestrogène. La littérature ne mentionne ni la forme d'élimination de cette substance, ni les possibilités de sa caractérisation chimique dans les urines des animaux.

Le devenir, dans l'organisme, des oestrogènes du houblon est à ce jour inconnu. Seule leur action hormonale peut être contrôlée par les dosages biologiques.

L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'ils sont métabolisés dans le foie, puisqu'on a signalé des lésions hépatiques chez les buveurs de bière (1, 19) (mais l'interférence avec l'alcool est trop grande pour pouvoir en juger). Leurs formes d'élimination restent également inconnues.

Quant aux oestrogènes de synthèse administrés aux animaux, leur métabolisme est bien plus clair, Comme pour les oestrogènes naturels, le siège de leur métabolisme est le parenchyme hépatique.

Ainsi un corps comme le Dienoestrol est-il détruit à 96 % dans le foie. Ces produits de synthèse s'accumulent électivement dans le foie, le tissu adipeux, et en très faible quantité dans les muscles. Leurs voies d'élimination sont la bile, le lait et les urines. Ainsi les tissus riches en graisse et le foie seront-ils les sources essentielles d'apport oestrogénique dans l'alimentation humaine habituelle.



Les expériences de chaponnage chimique par les oestrogènes de synthèse (sous forme d'implants de 20 mg. de diethylstilboestrol), pratiquées sur des coquelets sacrifiés après 4, 7, et 9 semaines de traitement, ont montré que la dose de l'implant passait respectivement à 17 mg., 12 mg., pour être totalement résorbé au bout de 9 semaines.

Il semble donc souhaitable de sacrifier les animaux avant ce laps de temps pour éviter une trop forte imprégnation hormonale des tissus, secondairement nocive pour l'homme.

Il serait intéressant de savoir si ces corps de synthèse passent chez l'homme sous leur forme initiale, ou sous une forme dégradée moins active.

Quoiqu'il en soit, le peu que nous sachions sur le métabolisme de tous ces oestrogènes, végétaux ou de synthèse, incline à penser qu'une insuffisance hépatique doit accroître considérablement leurs effets hormonaux.

LES CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES DE L'ABSORPTION DES OESTROGENES ALIMENTAIRES

-:-:-:-:-

En général, une alimentation courante, variée et équilibrée, ne représente qu'un apport oestrogénique quotidien de l'ordre de 30 à 40 mcg d'équivalent d'oestrone (Vague, 51), et cette quantité est pratiquement sans effets physiologiques.

Les effets nocifs ne peuvent se manifester que dans des conditions exceptionnelles :

- soit une alimentation riche en oestrogènes et très prolongée,
- soit une hypersensibilité des récepteurs vis-à-vis des oestrogènes, ce qui fut le cas de notre observation,
- soit une alimentation très déséquilibrée, surtout riche en matières grasses : lard, huile d'olive ou de maïs, viandes très grasses (Vague),
- soit enfin la consommation particulièrement abondante et continue de viandes d'animaux traités par les oestrogènes de synthèse.

Ces deux dernières possibilités peuvent apporter entre 0,5 et 2 mg d'équivalent d'oestrone par jour et se révéler néfastes chez la femme et surtout chez l'homme et l'enfant.

Quant à l'absorption quotidienne et prolongée de bière, il est hors de doute qu'en dehors de l'effet direct de l'alcool sur la cellule hépatique, il existe une oestrogénisation massive des sujets avec atrophie testiculaire et gynécomastie telle qu'on la rencontre en particulier chez les gros buveurs allemands (19).

Il est certain que toute insuffisance hépatique préexistante favorise l'extension des lésions et par là-même augmente les effets

oestrogéniques des diverses substances.

Il est indiscutable que les divers troubles gynécologiques à type de métrorragies, de modifications des glandes mammaires, de pigmentation, sont tout particulièrement nets chez la femme ménopausée dont la grande sensibilité aux faibles doses d'oestrogènes est bien connue comme l'illustre l'observation que nous avons rapportée.

Des cas de gynécomastie sont décrits dans la littérature chez des cuisiniers ayant ingéré les cœurs de poulets (non servis aux clients), siège habituel d'implantation des pellets de stilboestrol utilisés pour le chaponnage chimique. Il reste certain que ce type d'oestrogénisation est tout à fait exceptionnel dans l'alimentation courante à condition que l'on prenne certaines précautions lors de l'abattage des animaux. Les doses d'oestrogènes retrouvées dans les tissus des animaux traités ne semblent pas capables, lors d'une consommation accidentelle, de provoquer des troubles chez l'individu normal. Une réserve est à faire cependant en ce qui concerne le nourrisson dont l'alimentation essentiellement lactée, peut apporter des doses non négligeables d'oestrogènes et retentir profondément sur son équilibre hormonal (29, 37, 38, 39).

Il est certain que la propagation des méthodes d'élevage utilisant les oestrogènes de synthèse risque d'augmenter considérablement les dérèglements hormonaux chez la femme et chez l'homme ; ceci semble très net sur un terrain prédisposé. Certains auteurs évoquent même la possibilité d'une action cancérogène lors d'apports oestrogéniques minimes mais prolongés surtout chez les sujets présentant une sécrétion hormonale de base importante (14).

Bien entendu, cette toxicité chronique varie avec les doses utilisées mais également avec la thermo-résistance de ces oestrogènes, lors de la cuisson des aliments en renfermant, propriété due, semble-t-il, à la présence d'un produit thermostable dans ces substances. Ces corps oestrogéniques supporteraient deux heures de cuisson à 120-150

degrés selon Devos (14). Il serait souhaitable, lors du chaponnage, que l'on respecte un délai de 92 jours entre le moment d'administration des oestrogènes et la date de l'abattage, afin de réduire au maximum les doses retrouvées dans les animaux.

A côté de l'intoxication chronique, ces produits peuvent déterminer des signes d'intoxication aigue : des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées, de l'anorexie, et des vertiges survenant avant tout chez des sujets à fonction hépatique altérée. Plus accessoirement, on a décrit la possibilité d'éruptions cutanées, de sensations d'asthénie et de sensations de soif. Ces manifestations surviennent lors de l'ingestion accidentelle de pellets hormonaux non résorbés, mais elles restent la plupart du temps sans gravité. En fait la sensibilité hormonale de chaque individu est à prendre en considération dans l'appréciation de ces troubles, certains auteurs ayant signalé l'existence de cas mortels.



RESUME ET CONCLUSION

-:-:-:-:-:-:-

- I. Nous rapportons l'observation d'une femme de 56 ans, ménopausée depuis plus de dix ans, chez qui la consommation quotidienne, pendant plusieurs années, de fortes doses de levure de bière (imprégnée de produits oestrogènes par contact avec le houblon) a entraîné une hyperplasie endométriale avec métrorragies. La suppression de cette médication a été suivie d'un retour rapide à la normale. Aucune autre étiologie n'a pu être retenue pour expliquer ces métrorragies.
- II. Les oestrogènes sont très abondants dans la nature et entrent dans la composition de l'alimentation humaine :
 - . soit par une action directe : végétaux (houblon, levure de bière, diverses huiles végétales, certaines plantes,)
 - . soit par une action indirecte : animaux élevés sur certains pâturages (surtout ceux riches en trèfle souterrain), ou traités par des oestrogènes de synthèse en vue d'un meilleur rendement économique, d'un accroissement de la lactation.....
- III. La nature chimique des substances oestrogènes végétales est très différente de celle des oestrogènes animaux.

Dans le règne végétal, quatre groupes principaux sont à isoler :

- . les Isoflavones avec la Génistéine (présentes dans les différentes variétés de trèfle et dans le soja)
- . les Coumarines avec le Coumestrol (extrait des trèfles et de la luzerne)
- . les Stérols
- . les Terpénoïdes

Il faut signaler, dans un groupe à part, les acides Alpha et Bêta Lupuliniques présents dans le houblon.

On n'en connaît pratiquement pas le métabolisme à l'intérieur du corps humain.

IV. Nous discutons des conséquences possibles de ces apports directs ou indirects d'oestrogènes sur l'organisme humain. Il semble que, sauf consommation exclusive et chronique, des troubles majeurs ne soient pas à redouter.

Par contre, chez certains sujets prédisposés (femmes ménopausées, insuffisants hépatiques...) on peut observer la survenue de troubles hormonaux tels que :

- . une gynécomastie ou une atrophie testiculaire,
- . des métrorragies, des troubles de règles variés.

Ainsi avons-nous rapporté dans notre observation un cas de métrorragies survenues chez une femme, ménopausée de longue date, consommant quotidiennement un produit alimentaire riche en oestrogènes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BEDNAR J. und ZENISEK :
Beitrag zur Identifizierung der Oestrogenen Aktivitat von Hopfen.
BRAUWISSENSCHAFT, I (14), 1961, 4-7.
- 2 BENNETTS H.W., UNDERWOOD C.J. and SHIER F.
A specific breeding problem of sheep on subterranean clover
pasture in Western Australia.
Australian Vet. Journal. 22, 2, 1946.
- 3 BICKOFF E.M. und MITARD :
J. Amer. Chem. Soc. 80, 3969, 1958 (cités par Bednar).
- 4 BIGGERS J.D. and CURNOW D.H.
Estrogenic activity of subterranean clover ; The Estrogenic
activity of genistein.
Biochemical J., 1954, 278, 58.
- 5 BIRD S., PUGSLEY L.I. and KLOTZ M.O.
The quantitative recovery of synthetic estrogens from tissues of
birds (gallus domesticus) ; the response of the bird's testis,
combs and epidermia to estrogens and of humans to ingestion of
tissues from treated birds.
Endocrinology, 1947, 14, 282-294.
- 6 BONNADONNA, BRIGATTI, FIORENTINO, MIZZAN :
Report of the XIV international veter. congress London, 1949,
3, 162-163.
- 7 BOOTH A.N., BICKOFF E.M. and KOHLER G.O. :
ACTIVITE du type oestrogénique dans les huiles végétales et les
sous-produits de la meunerie.
SCIENCE (U.S.A.) June 1960, 131, 3416, 1807-1808.
- 8 BRADBURY R.B., and WHITE R.B.I.
ESTROGENS AND RELATED substances.
Vitamins and hormones Vol. XII, 1954, 207-236, Academic Press.
New York.
- 9 BRIGGS G.M. :
Résidus d'oestrogènes dans les denrées alimentaires.
J.A.M.A. Chicago, July 27, 1957, 164, 13, 1473-1476.

- 10 CARSON F. :
J. Amer. Chem. Soc. 73, 4652 (1951) cité par BEDNAR.
- 11 CHENG E. et STORY C.D.
Activité du type oestrogénique de quelques dérivés de l'Isoflavone
SCIENCE (U.S.A.), Oct. 1954, 120, 3119, 575-576.
- 12 COLOMBEL :
THESE Vétérinaire d'ALFORT, 1950 et RECUEIL de Med.
Vet. 1950, 128, 100-108.
- 13 COUSSENS R. et SIERENS G. :
Propriétés oestrogéniques du bulbe de tulipe.
Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie
(GAND), Février 1949, 78, 309-312.
- 14 DEVOS N., LAFONTAINE A. et THOMAS G.
La castration hormonale et l'hygiène publique. Archives belges
de médecine légale sociale, d'hygiène et de médecine du travail,
1956, 14, 341-365.
- 15 DOHRN M., FAURE W., POLL H., BLOTEVOGEL W. :
Tokokinine, stoffe mit sexualhormonartiger wirkung aus pflanzenzellen.
MED. KLIN. 1926, 22, 1419-
- 16 ENG H. :
Resorption und auscheidung des follikulins und in menschlichen
organismus. I. Mitteilung, Follikulin gehalt der Nahrung.
BIOCHEM. ZEITSCH. 1934, 271, 371-377.
- 17 FERRANDO et RATSIMAMANGA :
Les substances d'activité hormonale des aliments et leurs
répercussions sur les glandes à sécrétion interne des mammi-
fères. Annales de la nutrition et de l'alimentation. Vol. 14,
Année 1960, 6, 32-52.
- 18 FERRANDO, GUILLEUX et GUERILLOT-VINET /
Influence des fumures du sol sur la teneur des plantes en oestro-
gènes (blé et carotte).
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 7-14 Nov. 1961,
29-30, 598-600.
- 19 FINK H. :
OESTROGENE stoffe in Hopfen und Bier und Leberschäden.
Brauwissenschaft, 8, 1953, p. 134.

- 20 GOLDSCHMIED H. :
Drug and Cosmetic Industry, 84, 40 (1959) : cité par BEDNAR.
- 21 GOVAERT F. und VERZELE M. :
Bull. Soc. chim. belge, 58, 432 (1949).
- 22 HANC O. :
Transformation of steroids by microorganisms and biochemical reaction mechanisms. In Global Impacts of applied microbiology. 1964, p.420-438. John Wiley and sons INC. N.Y.
- 23 HERSCHBERG A.D. :
Hypersensibilité aux oestrogènes après la ménopause.
C.R. Soc. Fr. Gynécol. 1956, 26, 433.
- 24 HOWARD G.A. und TATCHELL A.R. :
J. INST. Brew. 59, 491 (1953). Cité par BEDNAR.
- 25 JULIEN MARIE, G. SEE, H. BRICAIRE et J. GUEDENEY :
Hyperoestrogénie familiale d'origine alimentaire.
Archives françaises de pédiatrie, 13, 780-784, 15 Mai 1956.
- 26 KOCH W. und HEIM G. :
Oestrogene Hormone in Hopfen und Bier.
Münchener Med. Wschr., MUNCHEN, 1953 (31/7), 95, 31-32, 845.
- 27 KOCH W. und HEIM G. :
Hormone in Hopfen und Bier. Brauwissenschaft, 1953, 8, 132-133.
- 28 KOCH und HEIM G. :
Die Speicherung Von Oestrogenen in Tierkörper.
II. Hormonal Gemastete Schweine. Endokrinologie 1953, 30, 5-6, 335-338.
III. Hormonal Gemastete KÜHE. Endokrinologie 1955, 30, 3-4, 148, 151.
- 29 LAWSON and Coll. :
Estrogens in milk from estrogenized cattle.
J. Endocr. 1944, 4, 83-89.
- 30 LE BARS H. et SIMONNET H. :
Emploi des stimulants hormonaux en élevage et en hygiène publique.
La Pathologie Générale, 1952, 52, 573-581.

- 31 LE BARS H. et SIMONNET H. :

Remarques sur l'emploi d'agents pharmacodynamiques dans la production animale, leurs inconvénients et leurs dangers.
Rec. Med. Veter. 1951, 127, 321-335.
- 32 LEWIN E. BURNS J.F. and COLLINS V.K.

Estrogenic, androgenic and gonadotrophic activity in wheat germ oil.
Endocrinology, 1951, 49, 289-301.
- 33 LOEWE S. und SPOHR DORPAT E. :

Nachweiss und gehalt bestimmung brunsthormons in weiblicher organen des pflanzenreiches.
Anz. Akad. Wiss. Wien, 1926, 63, 167.
- 34 LOEWE, LANCE F. und SPOHR E. :

Über weibliche sexualhormon (Thelytropine) brunsterzengende stoffe (Thelykinine) als Erzeugnisse der pflanzenreiches. Biochem. Zeitsch. 1927, 180, 1-26.
- 35 MILCOU S. et FELDMANN N. :

Oestrogènes dans les eaux salines.
Compte-rendu de la Société Française de Gynécologie, 1957, 4.
- 36 MUNCH O. :

Die ausscheidung von natürlichen Androgenen und Oestrogenen in der milch. Milkwissenschaft, 1954, 9, 150-153.
- 37 PERRAULT M. :

Répercussions de l'alimentation animale supplémentée sur la santé et l'alimentation humaine.
Rec. Med. Veter. tome 133, N° II, 877-900.
- 38 PERRAULT M., BOISSELOT-LEFEBVRE J. et RATSIMAMANGA A.R. :

Les aliments humains comme vecteurs habituels d'hormones et de préhormones.
Revue du Praticien, 21 Juillet 1960, 10, n° 21, 2245-2249.
- 39 PERRAULT M. et DUROUX P. :

Les aliments de l'homme envisagés comme vecteurs d'hormones, précurseurs hormonaux et anti-hormones.
Revue médicale française, 1962, 76, 415-424, in Rein et Foie, Actualités, 1963, 5, 417.

- 40 PETERSON D.H. :
Microorganism and steroids transformation in : Perspectives
and horizons in microbiology.
Rutgers university press, Brunswick, New-Jersey, 1955.
- 41 PETERSON D.H. :
Microbiological conversions of steroids.
Rec. Chem. Progr. 17, 211-240, 1956.
- 42 PIETERSE P.J.S. and ANDREWS F.N. :
The estrogenic activity of legume grass and corn silage.
J. Dairy Science, 1957, 16, 850-853.
- 43 PIETERSE P.J.S. and ANDREWS F.N. :
The estrogenic activity of alfa and other feedstuffs.
J. Animal Science, 1956, 15, I, 25-36.
- 44 RONCHY et Coll. :
Revue Fr. de Gyn. : 1970, 65-75-82.
- 45 RATSIMAMANGA A.R. et BOISSELOT-LEFEBVRE J. :
Alimentation et Hormones.
Répercussions possibles de la présence d'hormones dans le
régime sur la physiologie de la nutrition.
L'Alimentation et la vie, 1959, 47, 137.
- 46 RIGBY F.L. and BETHUNE J.L. :
J. Amer. Chem. Soc. 74, 6118, 1952 (cités par BEDNAR).
- 47 SKARZYNSKI B. :
Recherches sur les corps oestrogènes d'origine végétale.
Bull. Intern. Acad. Polonaise Sciences, Math. et Natur.
B., 1933, 2, 347-353.
- 48 STOUDT T.H. :
The microbiological transformation of steroids.
Adv. Appl. Microbiol. 2, 183-222, 1960.
- 49 SZUMOWSKI et LE BARS :
Présence de substances oestrogènes dans les tissus de proc.
traité par le dienoestrol.
Rec. Méd. Vétér., 1952, 128, 159-164.
- 50 TURNER C.W. :
Estrogen content of milk of open and pregnant cows and effect
of synthetic estrogen feeding.
J. Dairy Science, 1956, 39, 925.

- 51 VAGUE J., GARRIGUES J.C., BERTHET J. et FAVIER G.
Note sur l'action oestrogène de divers corps gras.
Ann.Endocr., sept-oct. 1957, 18, n° 5, 745-751 (Bibliogr.)
- 52 VERZELE M. :
Bull.Soc.Chim.Belge, 6470, 1955 (cité par BEDNAR)
- 53 WALKER B.S. and JANNEY J.C. :
Estrogenic substances. II. An analysis of plant sources.
Endocrinology, 1940, 14, 389-393.
- 54 WOLLMER W. :
Ber. deutsch. Chem. Ges. 58, 672, 1925 (cité par BEDNAR).

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Broussais-Hôtel-Dieu

Monsieur le Professeur

GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Professeur

P. MILLIEZ

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

